

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION
(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 05 juillet 2001 (05.07.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/02393	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2524/PCT
Date du dépôt international (jour/mois/année) 28 août 2000 (28.08.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 26 août 1999 (26.08.99)
Déposant GODARD, Jean-Yves etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

22 février 2001 (22.02.01)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection a été faite

n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé H. Zhou
no de télecopieur: (41-22) 740.14.35	no de téléphone: (41-22) 338.83.38

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Date d'expédition (jour/mois/année)
09 février 2001 (09.02.01)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
2524/PCT

Demande internationale no
PCT/FR00/02393

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

VIEILLEFOSSE, Jean, Claude
Aventis Pharma S.A.
Département des Brevets
102, route de Noisy
F-93235 Romainville Cedex
FRANCE

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

le déposant l'inventeur le mandataire le représentant commun

Nom et adresse
HOECHST MARION ROUSSEL
1, terrasse Bellini
F-92800 Puteaux
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téleimprimeur

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

la personne le nom l'adresse la nationalité le domicile

Nom et adresse
AVENTIS PHARMA S.A.
20, avenue Raymond Aron
F-92160 Antony
FRANCE

Nationalité (nom de l'Etat)

FR

Domicile (nom de l'Etat)

FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de téleimprimeur

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

Le changement de nom s'applique également à l'adresse du mandataire.

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

à l'office récepteur

aux offices désignés concernés

à l'administration chargée de la recherche internationale

aux offices élus concernés

à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé:

Ellen Moyse

no de téléphone (41-22) 338.83.38

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL HOECHST MARION ROUSSEL
Destinataire:
19. FEV. 2001
VIEILLEFOSSE, Jean, Claude Aventis Pharma S.A. Département des Brevets 102, route de Noisy F-93235 Romainville Cedex FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 09 février 2001 (09.02.01)
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2524/PCT
Demande internationale no PCT/FR00/02393

NOTIFICATION IMPORTANTE

Date du dépôt international (jour/mois/année) 28 août 2000 (28.08.00)
--

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

le déposant l'inventeur le mandataire le représentant commun

Nom et adresse HOECHST MARION ROUSSEL 1, terrasse Bellini F-92800 Puteaux FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

la personne le nom l'adresse la nationalité le domicile

Nom et adresse AVENTIS PHARMA S.A. 20, avenue Raymond Aron F-92160 Antony FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

Le changement de nom s'applique également à l'adresse du mandataire.

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur	<input checked="" type="checkbox"/> aux offices désignés concernés
<input checked="" type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale	<input type="checkbox"/> aux offices élus concernés
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	<input type="checkbox"/> autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Ellen Moyse no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	---

PATENT CO-OPERATION TREATY

Issued by: THE INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (rule 71.1 of the PCT)

Addressee:

VIEILLEFOSSE, Jean-Claude
AVENTIS PHARMA S.A.
PATENT DEPARTMENT
102, ROUTE DE NOISY
93235 ROMAINVILLE CEDEX
FRANCE

Date of issue
(day/month/year) 14.12.2001

File reference of the applicant or of the authorized agent 2524/PCT		IMPORTANT COMMUNICATION	
International application no. PCT/FR00/02393	International filing date (day/month/year) 28/08/2000	Priority date (day/month/year) 26/08/1999	
Applicant AVENTIS PHARMA S.A. et al.			

1. The applicant is hereby advised that the international preliminary examining authority has produced the international preliminary examination report for the international application and is sending it to him in the attached together with its annexes where appropriate.
2. A copy of the present report and, where appropriate, of its annexes is being sent to the International Office for communication to all the elected offices.
3. If any elected office so requires, the International Office will produce an English translation of the report (except for the annexes to the latter) and will send it to the offices concerned.

4. REMINDER

In order to commence the national phase at each elected office, the applicant must carry out certain actions (filing of translation and payment of national charges) within a period of 30 months starting from the priority date (or later in the case of some offices) (article 39.1) (see also the reminder issued by the International Office in form PCT/IB/301).

When a translation of the international application has to be sent to an elected office, it must include the translation of any annex to the international preliminary examination report. The applicant is responsible for the production of the translation in question and for its direct dispatch to each elected office concerned.

For further details concerning the applicable deadlines and the requirements of the elected offices, see Volume II of the PCT Guide for Applicants.

Name and postal address of the international preliminary examining authority European Patent Office D-80298 Munich Tel. + 49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: + 49 89 2399 - 4465	Authorized official Gallego, A Tel. +49 89 2399-8102	[stamp]
---	--	---------

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or authorized agent's file reference 2524/PCT	FOR FURTHER ACTION	see notification of transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No PCT/FR00/02393	International filing date (day/month/year) 28/08/2000	Priority date (day/month/year) 26/08/1999
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07H17/08		
<p>Applicant AVENTIS PHARMA S.A. et al..</p> <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT comprises 5 sheets, including the present cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> It is accompanied by ANNEXES, that is to say sheets of the description, claims or drawings which have been amended and which serve as the basis for this report or sheets containing rectifications made before this Authority responsible for the international preliminary examination (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of 5 sheets.</p> <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability: citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations on the international application 		
Date of submission of the request for international preliminary examination 22/02/2001	Date of completion of this report 14.12.2001	
Name and postal address of the authority responsible for the international preliminary examination European Patent Office D-80298 Munich Tel. + 49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: + 49 89 2399 - 4465	<p>Authorized officer Hennard, C</p> <p>Telephone no. +49 89 2399 7355</p> <p>[stamp]</p>	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application no. PCT/FR00/02393

I. Basis of the report

1. As regards the **elements** of the international application (*the substitute sheets which have been sent to the receiving office in response to a request made in accordance with Article 14 are considered, in this report, as having been "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments (rules 70.16 and 70.17).*):

Description, pages:

1,2	as originally filed			
3-5	received	30/11/2001	with letter of	30/11/2001

Claims, nos.:

1-14	received	30/11/2001	with letter of	30/11/2001
------	----------	------------	----------------	------------

Drawings, sheets

1/1	as originally filed
-----	---------------------

2. As regards the **language**, all the elements indicated above were at the disposal of the administration or were furnished to it in the language in which the international application was filed, except where a contrary indication is given regarding this point.

These elements were at the disposal of the administration or were delivered to it in the following language, which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of the international search (according to rule 23.1(b)).
 the publication language of the international application (according to rule 48.3(b)).
 the translation language furnished for the purposes of the international preliminary examination report (according to rule 55.2 or 55.3)

3. As regards the **nucleotide or amino acid sequences** disclosed in the international application (if appropriate), the international preliminary examination report was carried out on the basis of the sequence listings:

- contained in the international application, in written form.
 filed with the international application, in computer-readable form.
 furnished to the administration later, in written form.
 furnished to the administration later, in computer-readable form.
 The declaration, according to which the sequence listing in writing and provided later does not go further than the disclosure made in the application as filed, was provided.
 The declaration, according to which the information recorded in computer readable form is identical to that of the sequence listings presented in writing, was provided.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application no. PCT/FR00/02393

4. The amendments have led to the revocation:

of the description, pages:

of the claims, Nos.:

of the drawings, pages:

5. The present report was drawn up disregarding (some of) the amendments, which were considered as going further than the disclosure of the invention as filed, as indicated hereafter (rule 70.2(c)):

(Any amended page comprising amendments of this type must be indicated in point 1 and attached to the present report)

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty	Yes: Claims No: Claims	5-8 and 13 1-4 and 9-12
Inventive step	Yes: Claims No: Claims	5-8 and 13 1-4 and 9-12
Industrial applicability	Yes: Claims No: Claims	1-13

2. Citations and explanations

see separate sheet

VII. Defects in the international application

The following defects, concerning the form or content of the international application, were noted:
see separate sheet

VIII. Observations on the international application

The following observations were made as regards the clarity of the claims, the description and the drawings and the question of whether the claims are based entirely on the description:

see separate sheet

Regarding point V

Reasoned statement in accordance with Article 35(2) regarding novelty, inventive step and the possibility of industrial application: citations and explanations in support of this

1. Reference is made to the following documents:

- D1: DRUGS FUTURE (1998), 23(6), 591-597
- D2: EP-A-0 680 967, cited in the application
- D3: EP-A-0 130 160
- D4: PATENT ABSTRACTS OF JP 02 227130A
- D5: IL FARMACO , VOL. 48, No. 4, 1993, PAGES 473-485, cited in the application

2. **Novelty (Article 33(2) PCT):**

D1 (page 591, left-hand column) and **D2** (claim 9; example 34) describe the preparation of telithromycin. The compound being known from the prior art, it does not become novel by presenting it in a particular solid form, in this case in the form of spherical agglomerates. Therefore, claims 1-4 of the present application do not satisfy the conditions of Article 33(2) PCT. Similarly the products characterized by their preparation method and which form the subject-matter of claims 9-12 are not novel. In fact, a product does not become novel by the sole fact of preparing it using a novel process. Claims 9-12 do not therefore satisfy the conditions of Article 33(2) PCT.

The process for the preparation of agglomerates of telithromycin not being described in the documents cited, claims 5-8 and 13 of the application are considered to be novel and therefore satisfy the conditions of Article 33(2) PCT.

3. **Inventive step Article 33(3) PCT:**

D2 (page 6, lines 35-54; claim 9), which represents the closest prior art, relates to the preparation of telithromycin and states the different solid forms in which the compound can be prepared with a view to administration for therapeutic purposes.

The subject-matter of claims 5-8 and 13 of the application is distinguished from that of **D2** by the process to obtain the agglomerates of the compound in question.

The problem to be solved by the present application consists in the preparation of

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT – SEPARATE SHEET

International application no. PCT/FR00/02393

telithromycin in **spherical agglomerate** form intended to facilitate the microencapsulation of product (which therefore presents a galenical formulation which is better accepted by patients), which can be considered as an alternative to solid forms (granules or powder) known from **D2**. **D5** describes the preparation of spherical agglomerates of meprobamate using a technique similar to that of the present application which uses three partially miscible solvents. In this document, it is the use of an emulsion that leads to the formation of the agglomerates. Insofar as the method of the application uses a homogeneous medium (acetone – isopropyl ether) from which crystallization occurs (the water is present in such a small quantity that the solution remains homogeneous), this method cannot be derived from the prior art without proof of inventive step.

Claims 5-8 and 13 of the present application satisfy the requirements of **Article 33(3)** PCT.

Concerning point VII

Irregularities in the international application

5. Figure (I) presented on page 1 of the description contains an error insofar as position 6 must be substituted by an O-methyl group (see also page 1, line 9-10) (**Article 5** PCT).

Concerning point VIII

Comments relating to the international application

6. The nature of the protection sought through **claim 13** is not clearly defined due to the statement "Use of spherical agglomerates characterized in...." which it contains (**Article 6** PCT).

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2524/PCT	POUR SUITE A DONNER	voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après
Demande internationale n° PCT/FR 00/02393	Date du dépôt international (<i>jour/mois/année</i>) 28/08/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (<i>jour/mois/année</i>) 26/08/1999
Déposant AVENTIS PHARMA S.A		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend _____ 3 _____ feilles.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
 - la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
 - contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
 - déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
 - La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

- le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégué,

- le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégué est la Figure n°

- suggérée par le déposant.
- parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02393

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07H17/08 A61K9/16 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07H A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GRAUL, A. ET AL: "HMR-3647, an antimicrobial ketolide" DRUGS FUTURE (1998), 23(6), 591-597, XP000909275 page 591 page 594, colonne de gauche ---	1,5,9
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL UCLAF) 8 novembre 1995 (1995-11-08) page 6, ligne 35 – ligne 57 revendications 1,7 ---	1,5,9
A	EP 0 130 160 A (UNIV OHIO STATE RES FOUND) 2 janvier 1985 (1985-01-02) revendications 1,4 ---	1,5,9

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 mars 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/03/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Held, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No
PCT/FR 00/02393

C.(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 539 (C-0782), 28 novembre 1990 (1990-11-28) & JP 02 227130 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 10 septembre 1990 (1990-09-10) abrégé ----	5,9
A	GUILLAUME ET AL.: "Spherical crystallization of meprobamate" IL FARMACO, vol. 48, no. 4, 1993, pages 473-485, XP000906957 cité dans la demande page 473 -page 475 -----	5,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0680967	A 08-11-1995	FR 2719587 A		10-11-1995
		AP 558 A		07-11-1996
		AT 172203 T		15-10-1998
		AU 684027 B		27-11-1997
		AU 2449995 A		29-11-1995
		BG 100951 A		29-08-1997
		BR 9507700 A		19-08-1997
		CA 2189271 A		09-11-1995
		CN 1151746 A, B		11-06-1997
		CN 1229082 A		22-09-1999
		CZ 9603214 A		13-08-1997
		DE 69505296 D		19-11-1998
		DE 69505296 T		22-04-1999
		DK 680967 T		23-06-1999
		ES 2122472 T		16-12-1998
		FI 964395 A		31-10-1996
		WO 9529929 A		09-11-1995
		HK 1010732 A		19-05-2000
		HU 75698 A		28-05-1997
		IL 113245 A		30-11-1999
		JP 2992540 B		20-12-1999
		JP 8053489 A		27-02-1996
		JP 11152296 A		08-06-1999
		LV 11739 A		20-04-1997
		LV 11739 B		20-08-1997
		MD 1233 B		31-05-1999
		NO 964654 A		04-11-1996
		NZ 285416 A		27-07-1997
		PL 317071 A		03-03-1997
		RO 113350 B		30-06-1998
		SI 680967 T		28-02-1999
		SK 140296 A		08-04-1998
		US 5635485 A		03-06-1997
		US 6100404 A		08-08-2000
		ZA 9503501 A		02-05-1996
EP 0130160	A 02-01-1985	AT 31635 T		15-01-1988
		AU 569534 B		04-02-1988
		AU 3102684 A		25-01-1985
		CA 1245631 A		29-11-1988
		CY 1557 A		22-03-1991
		DE 3468336 D		11-02-1988
		DK 59185 A		08-02-1985
		ES 533586 D		16-12-1985
		ES 8603260 A		16-04-1986
		FI 850712 A, B,		21-02-1985
		GB 2151925 A		31-07-1985
		HK 70590 A		14-09-1990
		HU 35532 A		29-07-1985
		IL 72104 A		31-03-1988
		JP 4056659 B		09-09-1992
		JP 60501594 T		26-09-1985
		KR 9108364 B		12-10-1991
		NO 850447 A		06-02-1985
		NO 161715 B		12-06-1989
		NZ 208580 A		12-11-1986
		PH 22911 A		24-01-1989
		SG 55590 G		07-09-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0130160 A		WO 8500110 A US 4606939 A	17-01-1985 19-08-1986
JP 02227130 A	10-09-1990	NONE	

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 18 DEC 2001

IPO

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 2524/PCT	POUR SUITE A DONNER	voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR00/02393	Date du dépôt international (jour/mois/année) 28/08/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 26/08/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07H17/08		
Déposant AVENTIS PHARMA S.A. et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 5 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I Base du rapport
- II Priorité
- III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV Absence d'unité de l'invention
- V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI Certains documents cités
- VII Irrégularités dans la demande internationale
- VIII Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 22/02/2001	Date d'achèvement du présent rapport 14.12.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Hennard, C N° de téléphone +49 89 2399 7355



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02393

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1,2	version initiale		
3-5	reçue(s) le	30/11/2001 avec la lettre du	30/11/2001

Revendications, N°:

1-13	reçue(s) le	30/11/2001 avec la lettre du	30/11/2001
------	-------------	------------------------------	------------

Dessins, feuilles:

1/1	version initiale
-----	------------------

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02393

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description, pages :
 - des revendications, n°s :
 - des dessins, feuilles :
5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 5-8 et 13 Non : Revendications 1-4 et 9-12
Activité inventive	Oui : Revendications 5-8 et 13 Non : Revendications 1-4 et 9-12
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-13 Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence aux documents suivants :

D1: DRUGS FUTURE (1998), 23(6), 591-597

D2: EP-A-0 680 967, cité dans la demande

D3: EP-A-0 130 160

D4: PATENT ABSTRACTS OF JP 02 227130 A

D5: IL FARMACO, vol. 48, no. 4, 1993, pages 473-485, cité dans la demande

2. **Nouveauté (Article 33(2) du PCT) :**

D1 (page 591, colonne de gauche) et D2 (revendication 9 ; exemple 34) décrivent la préparation de la télithromycine. Le composé étant connu de l'art antérieur, il ne devient pas nouveau en le présentant sous une forme solide particulière, en l'occurrence sous forme d'agglomérats sphériques. De ce fait, les **revendications 1-4** de la présente demande ne remplissent pas les conditions de l'**Article 33(2) du PCT**. De même les produits caractérisés par leur méthode de préparation et qui font l'objet des **revendications 9-12** ne sont pas nouveaux. En effet, un produit ne devient pas nouveau par le seul fait de le préparer à l'aide d'un procédé nouveau. Les **revendications 9-12** ne remplissent donc pas les conditions de l'**Article 33(2) du PCT**.

Le procédé de préparation des agglomérats de télithromycine n'étant pas décrit dans les documents cités, les **revendications 5-8 et 13** de la demande sont considérées nouvelles et de ce fait remplissent les conditions de l'**Article 33(2) du PCT**.

3. **Activité inventive (Article 33(3) du PCT) :**

D2 (page 6, lignes 35-54 ; revendication 9), qui représente l'art antérieur le plus rapproché, concerne la préparation de la télithromycine et énonce les différentes formes solides sous lesquelles le composé peut être préparé en vue d'une administration à but thérapeutique.

Le sujet des **revendications 5-8 et 13** de la demande se distingue de celui de D2 par le procédé décrit pour obtenir les agglomérats du composé en question.

Le problème à résoudre par la présente demande consiste en la préparation de

télithromycine sous une forme d'**agglomérat sphérique** destinée à faciliter la micro-encapsulation du produit (qui présente ainsi une formulation galénique mieux acceptée par les patients), qui peut être considérée comme une alternative aux formes solides (granulés ou poudre) connues de **D2**.

D5 décrit la préparation d'agglomérats sphériques de méprobamate utilisant une technique analogue à celle de la présente demande mettant en oeuvre trois solvants partiellement miscibles. Dans ce document, c'est l'utilisation d'une émulsion qui conduit à la formation d'agglomérats.

Dans la mesure où la méthode de la demande utilise un milieu homogène (acétone-éther isopropylique) à partir duquel la cristallisation à lieu (l'eau est présent en si faible quantité que la solution reste homogène), cette méthode ne peut pas être déduite de l'art antérieur sans faire preuve d'activité inventive.

Les **revendications 5-8 et 13** de la présente demande satisfont aux exigences de l'**Article 33(3)** du PCT.

Concernant le point VII**Irrégularités dans la demande internationale**

5. La figure (I) présentée à la page 1 de la description comporte une erreur dans la mesure où la position 6 doit être substituée par un groupe O-méthyl (Voir également page 1, ligne 9-10) (**Article 5** du PCT).

Concernant le point VIII**Observations relatives à la demande internationale**

6. La nature de la protection recherchée à l'aide de la **revendication 13** n'est pas clairement définie en raison de l'énoncé "Application des agglomérats sphériques caractérisée en ..." qu'elle contient (**Article 6** du PCT).

particules est située vers 100 microns, c'est-à-dire caractérisé en ce que la moitié des agglomérats ont une taille inférieure à 100 microns.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'agglomérats sphériques caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de télichromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en télichromycine qui cristallise progressivement.

L'invention a notamment pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que l'on utilise une solution de télichromycine dans l'acétone.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que la cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther isopropylique.

Dans un mode de réalisation préféré, la cristallisation est réalisée entre -5 et -15°C. La taille des agglomérats sphériques est contrôlée en ajustant la vitesse d'agitation.

L'invention a enfin pour objet les agglomérats sphériques de télichromycine tels qu'obtenus par le procédé de préparation décrit plus haut.

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE :

25 a) Préparation de la solution acétonique

On introduit sous azote :

- télichromycine	64 g
- acétone pure anhydre	128 ml

On agite sous une légère surpression d'azote entre 19°C et 21°C et vérifie que la dissolution est totale.

On ajoute, si nécessaire, la quantité d'eau pour obtenir un produit à 2,9 %, on ajoute :

- eau déminéralisée	0,26 ml.
---------------------	----------

b) Cristallisation

35 Dans un réacteur à double enveloppe muni d'un agitateur mécanique, d'une sonde thermométrique et d'une arrivée d'azote, on introduit sous azote :

- éther isopropylique	640 ml
-----------------------	--------

- acétone pure anhydre 12,8 ml

On stabilise la température entre 19° et 21°C.

On introduit 5 % en masse de la solution acétonique tout en agitant à 350 tr/min.

5 Puis, tout en agitant à 350 tr/min, on amorce la cristallisation avec de la téolithromycine micronisée 0,96 g mise en suspension par sonication dans :
éther isopropylique 3,2 ml

La cristallisation se développe immédiatement après 10 amorçage.

On agite pendant 15 minutes à 20±1°C puis refroidit la suspension à -10±1°C en 30 minutes.

On introduit le reste de la solution acétonique :
solution acétonique de téolithromycine 157,2 g

15 On agite encore pendant 1 h à -10°C.

c) Isolement

On essore à fond et lave par clairçage à deux reprises avec à chaque fois :

éther isopropylique 64 ml.

20 On sèche en étuve à 40°C sous vide. On tamise sur une grille de 500 µm.

On obtient 50,4 g d'agglomérats sphériques de téolithromycine.

Granulométrie

25 La taille des particules est déterminée par diffraction laser à l'aide d'un granulomètre modèle HELOS SYMPATEC®.

Les résultats obtenus sont les suivants :

10 % des particules ont un diamètre < 77 microns

50 % des particules ont un diamètre < 107 microns

30 90 % des particules ont un diamètre < 166 microns.

La figure 1 représente des agglomérats obtenus en opérant comme indiqué ci-dessus, l'échelle est

1 cm = 150 microns.

Application

35 Le produit de l'exemple a été utilisé pour préparer par coacervation simple ou par pulvérisation directe d'un polymère approprié des micro-capsules destinées à la préparation de suspensions orales à préparer extemporanément.

5

Les suspensions préparées sont acceptées par les enfants et conservent une bonne cinétique de libération.

REVENDICATIONS

- 1) Agglomérats sphériques de téolithromycine.
- 2) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon la revendication 1, caractérisés en ce que la taille des particules est comprise entre 30 et 400 microns.
- 3) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon la revendication 2, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns.
- 4) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située vers 100 microns.
- 5) Procédé de préparation d'agglomérats selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de téolithromycine, 15 puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en téolithromycine qui cristallise progressivement.
- 6) Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on utilise une solution de téolithromycine dans l'acétone.
- 20 7) Procédé de préparation selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que la cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther isopropylique.
- 8) Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que la 25 cristallisation est réalisée entre -5° et -15°C.
- 9) Agglomérats sphériques de téolithromycine tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 8.
- 10) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon la 30 revendication 9, caractérisés en ce que la taille des particules est comprise entre 30 et 400 microns.
- 11) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon la revendication 10, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns.
- 35 12) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située vers 100 microns.
- 13) Application des agglomérats sphériques selon l'une

quelconque des revendications 1 à 4 et 9 à 12, caractérisée en ce que l'on entoure les agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir la forme galénique recherchée.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

10/049874

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

6

Applicant's or agent's file reference 2524/PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02393	International filing date (day/month/year) 28 August 2000 (28.08.00)	Priority date (day/month/year) 26 August 1999 (26.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07H 17/08		
Applicant	AVENTIS PHARMA S.A.	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 5 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22 February 2001 (22.02.01)	Date of completion of this report 14 December 2001 (14.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02393

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- the international application as originally filed.
- the description, pages 1,2, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages 3-5, filed with the letter of 30 November 2001 (30.11.2001),
pages _____, filed with the letter of _____.
- the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-13, filed with the letter of 30 November 2001 (30.11.2001),
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- the drawings, sheets/fig 1/1, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages _____
- the claims, Nos. _____
- the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02393

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	5-8 and 13	YES
	Claims	1-4 and 9-12	NO
Inventive step (IS)	Claims	5-8 and 13	YES
	Claims	1-4 and 9-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: DRUGS FUTURE (1998), 23(6), 591-597

D2: EP A 0 680 967, cited in the application

D3: EP A 0 130 160

D4: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, JP A 02 227130

D5: IL FARMACO, Vol. 48, No. 4, 1993, pages 473-485,
cited in the application

2. Novelty (PCT Article 33(2)):

D1 (page 591, left-hand column) and D2 (Claim 9; Example 34) describe the preparation of telithromycin. Since said compound is known from the prior art, presenting it in a specific solid form (spherical aggregates, in this case) does not render it novel. Thus, Claims 1-4 of the present application do not meet the requirements of PCT Article 33(2). Likewise, the products characterized in terms of their preparation method, which are the subject matter of Claims 9-12, are not considered to be novel. Indeed, using a novel method for preparing a product is not sufficient to render said product novel. Claims 9-12 thus do not meet the requirements of PCT Article 33.2.

Since the method for preparing telithromycin aggregates has not been described in the cited documents, Claims 5-8

and 13 of the application are considered to be novel and thus meet the requirements of PCT Article 33(2).

3. Inventive step [PCT Article 33(3)]:

D2 (page 6, lines 35-54; Claim 9), which is considered to be the closest prior art, concerns the preparation of telithromycin and outlines the various solid forms in which said compound can be prepared for therapeutic administration.

The subject matter of **Claims 5-8 and 13** of the application differs from that of D2 in terms of the method for obtaining aggregates of said compound.

The problem that the present invention sets out to solve can thus be considered to be that of preparing telithromycin in the form of a **spherical aggregate** in order to facilitate micro-encapsulation of the product (and thereby obtain a dosage form that is better accepted by patients), which can be considered to be an alternative to the solid forms (granules or powders) known from D2.

D5 describes preparing spherical aggregates of meprobamate using an equivalent technique to that of the present application, using three partially miscible solvents. In said document, aggregates are formed via the use of an emulsion.

The method of the application wherein a homogenous medium (isopropylidene ether acetone) is used for the crystallization to take place (so little water is present that the solution remains homogenous) cannot be deduced from the prior art without exercising an inventive step. **Claims 5-8 and 13** of the present application thus meet the requirements of PCT Article 33(3).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02393

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

5. The figure (I) on page 1 of the description contains an error: Position 6 must be substituted by an O-methyl group (see also page 1, lines 9-10) (**PCT Article 5**).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/FR 00/02393**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

6. The wording of **Claim 13**, "Use of the spherical aggregates characterized in that..." renders the type of protection sought unclear.

A subject of the invention is spherical agglomerates of telithromycin characterized in that the size of the particles is between 30 and 400 microns.

A quite particular subject of the invention is spherical agglomerates of telithromycin characterized in that the median size of the particles is situated between 80 and 150 microns and in particular spherical agglomerates of telithromycin characterized in that the median size of the particles is situated towards 100 microns, i.e. characterized in that half of the agglomerates are less than 100 microns in size.

A subject of the invention is also a process for the preparation of spherical agglomerates characterized in that a suspension of telithromycin crystals is prepared, and these crystals are then coated with a phase insoluble in telithromycin which progressively crystallizes.

A subject of the invention is in particular a preparation process characterized in that a solution of telithromycin in acetone is used.

A more particular subject of the invention is a preparation process characterized in that the crystallization takes place in an acetone/isopropyl ether mixture.

In a preferred embodiment, the crystallization is carried out between -5 and -15°C. The size of the spherical agglomerates is controlled by adjusting the stirring speed.

The following example illustrates the invention without, however, limiting it.

EXAMPLE:

a) Preparation of the acetone solution

The following are introduced under nitrogen:

- | | |
|--------------------------|--------|
| - telithromycin | 64 g |
| - anhydrous pure acetone | 128 ml |

Stirring is carried out under a slight nitrogen overpressure between 19°C and 21°C and a check is carried out to ensure that the dissolution is total.

If necessary, the quantity of water is added to obtain a
5 2.9% product, adding:

- demineralized water 0.26 ml.

b) Crystallization

The following are introduced under nitrogen, into a double-casing reactor fitted with a mechanical stirrer, a
10 thermometric probe and a nitrogen inlet:

- isopropyl ether 640 ml

- anhydrous pure acetone 12.8 ml

The temperature is stabilized between 19°C and 21°C.

5% by mass of the acetone solution is introduced, while
15 stirring at 350 rpm.

Then, while still stirring at 350 rpm, the crystallization is initiated with 0.96 g of micronized telithromycin suspended by sonication in:

isopropyl ether 3.2 ml

20 Crystallization develops immediately after initiation.

Stirring is carried out for 15 minutes at 20±1°C then the suspension is cooled down to -10±1°C over 30 minutes.

The rest of the acetone solution is introduced:

acetone solution of telithromycin 157.2 g

25 Stirring is carried out for another 1 hour at -10°C.

c) Isolation

Thorough drying and washing by clarifications are carried out twice with, each time:

isopropyl ether 64 ml.

30 Drying is carried out in an oven at 40°C under vacuum, followed by sieving on a 500 µm grid.

50.4 g of spherical agglomerates of telithromycin are obtained.

Granulometry

The size of the particles is determined by laser diffraction using a HELOS SYMPATEC® model granulometer.

The results obtained are the following:

- 5 10% of the particles have a diameter of < 77 microns
- 50% of the particles have a diameter of < 107 microns
- 90% of the particles have a diameter of < 166 microns.

Figure 1 represents agglomerates obtained by operating as shown above, the scale being

- 10 1 cm = 150 microns.

Use

- 15 The product of the example was used to prepare, by simple coacervation or by direct spraying of a suitable polymer, micro-capsules intended for the preparation of oral suspensions to be prepared extemporaneously.

The prepared suspensions are accepted by children and retain good release kinetics.

CLAIMS

- 1) Spherical agglomerates of telithromycin.
- 2) Spherical agglomerates of telithromycin according to
5 claim 1, characterized in that the size of the particles is
between 30 and 400 microns.
- 3) Spherical agglomerates of telithromycin according to
claim 2, characterized in that the median size of the
particles is situated between 80 and 150 microns.
- 10 4) Spherical agglomerates of telithromycin according to any
one of claims 1 to 3, characterized in that the median size
of the particles is situated towards 100 microns.
- 5) Process for the preparation of agglomerates according to
any one of claims 1 to 4, characterized in that a suspension
15 of telithromycin crystals is prepared, and these crystals are
then coated with a phase insoluble in telithromycin which
progressively crystallizes.
- 6) Preparation process according to claim 5, characterized
in that a solution of telithromycin in acetone is used.
- 20 7) Preparation process according to claim 5 or 6,
characterized in that the crystallization takes place in an
acetone/isopropyl ether mixture.
- 8) Preparation process according to any one of claims 5 to
7, characterized in that the crystallization is carried out
25 between -5°C and -15°C.
- 9) Use of the spherical agglomerates according to any one
of claims 1 to 4, characterized in that the spherical
agglomerates are surrounded by a layer of polymer in order to
obtain the sought galenical form.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
1 mars 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/14393 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷: C07H , (74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean, Claude Aventis Pharma S.A.; Département des Brevets, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/02393 (81) États désignés (national): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (22) Date de dépôt international: 28 août 2000 (28.08.2000)
- (25) Langue de dépôt: français
- (26) Langue de publication: français
- (30) Données relatives à la priorité: 99/10810 26 août 1999 (26.08.1999) FR (84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): AVEN-TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): GODARD, Jean-Yves [FR/FR]; 1A, place des Fêtes, F-93340 Le Raincy (FR). ROGNON, Valérie [FR/FR]; 5, rue des Fougères, F-93470 Coubron (FR).

Publiée:

— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: SPHERICAL TELITHROMYCIN CLUSTERS, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF IN THE PREPARATION OF PHARMACEUTICAL FORMS

(54) Titre: AGGLOMERATS SPHERIQUES DE TELITHROMYCINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION DANS LA PREPARATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES

(57) Abstract: The invention relates to spherical telithromycin clusters and to a method for the production thereof characterized in that a telithromycin crystal suspension is prepared, said crystals are coated with a telithromycin insoluble phase which gradually crystallizes. The spherical telithromycin clusters are used in the preparation of micro-capsules.

(57) Abrégé: L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de téli-thromycine. L'invention a pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de téli-thromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en téli-thromycine qui cristallise progressivement. Les agglomérats sphériques de l'invention trouvent leur application dans la préparation de micro-capsules.

WO 01/14393 A2

Agglomérats sphériques de téolithromycine, leur procédé de préparation et leur application dans la préparation de formes pharmaceutiques.

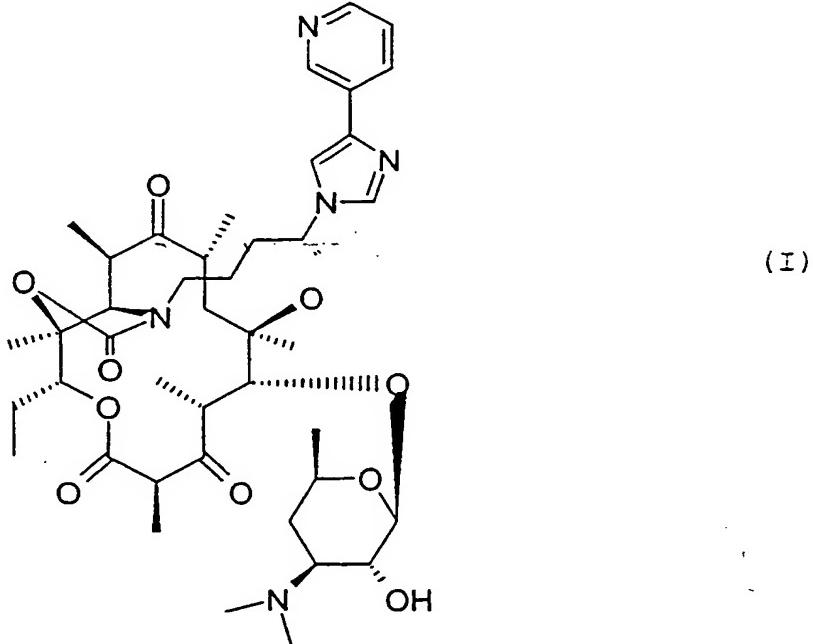
La présente invention a pour objet les agglomérats sphériques de téolithromycine, leur procédé de préparation et leur application dans la préparation de formes pharmaceutiques.

La téolithromycine ou 11,12-dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl((4-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)butyl)imino))-érythromycine est un produit doué de propriétés antibiotiques de structure :

15

20

25



décrit et revendiqué dans le brevet européen 680967.

30 La voie orale est une forme d'administration privilégiée pour ce produit. Certains patients, les enfants en particulier ont des difficultés pour avaler les comprimés et les gélules et de ce fait, il est souhaitable de disposer d'autres formes d'administration par exemple des suspensions orales, prêtes à l'emploi ou préparées extemporanément au moment de l'emploi.

La téolithromycine est un principe actif qui présente un mauvais goût. Il faut donc préparer des formes galéniques qui

masquent le goût du produit et conservent néanmoins une bonne biodisponibilité.

Les qualités physico-chimiques de la téolithromycine sont telles qu'elles permettent la micro-encapsulation, c'est-à-dire l'enrobage du principe actif par un polymère ou un mélange de polymères.

La micro-encapsulation peut être réalisée par pulvérisation d'un polymère ou par polymérisation interfaciale ou par coacervation. Pour obtenir une bonne micro-encapsulation, il faut disposer de particules sphériques de principe actif, des particules qui ne soient ni trop petites, pour éviter qu'elles ne s'agglomèrent entre elles, ni trop grosses pour que la dissolution ne soit trop lente, les particules doivent être sphériques pour que le recouvrement du principe actif par le polymère soit correct et pour obtenir une bonne cinétique de libération du principe actif.

L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de téolithromycine.

Les agglomérats sphériques sont obtenus comme indiqué ci-après par transformation directe des cristaux en amas de forme sphérique.

A propos des agglomérats sphériques en général, on peut se reporter à l'article de Frederica Guillaume et Anne-Marie Guyot-Hermann Il Farmaco XLVIII 1993 pages 473 et suivantes.

Les agglomérats de l'invention permettent une bonne micro-encapsulation et l'invention a notamment pour objet l'application caractérisée en ce que l'on entoure les agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir la forme galénique recherchée, par exemple des micro-capsules.

L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de téolithromycine caractérisés en ce que la taille des particules est comprise entre 30 et 400 microns.

L'invention a tout spécialement pour objet les agglomérats sphériques de téolithromycine caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns et notamment les agglomérats sphériques de téolithromycine caractérisés en ce que la taille médiane des

particules est située vers 100 microns, c'est-à-dire caractérisé en ce que la moitié des agglomérats ont une taille inférieure à 100 microns.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'agglomérats sphériques caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de téolithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en téolithromycine qui cristallise progressivement.

L'invention a notamment pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que l'on utilise une solution de téolithromycine dans l'acétone.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation caractérisé en ce que la cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther isopropylique.

Dans un mode de réalisation préféré, la cristallisation est réalisée entre -5 et -15°C. La taille des agglomérats sphériques est contrôlée en ajustant la vitesse d'agitation.

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE :

a) Préparation de la solution acétonique

On introduit sous azote :

- téolithromycine	64 g
- acétone pure anhydre	128 ml

On agite sous une légère surpression d'azote entre 19°C et 21°C et vérifie que la dissolution est totale.

On ajoute, si nécessaire, la quantité d'eau pour obtenir un produit à 2,9 %, on ajoute :

30 - eau déminéralisée	0,26 ml.
------------------------	----------

b) Cristallisation

Dans un réacteur à double enveloppe muni d'un agitateur mécanique, d'une sonde thermométrique et d'une arrivée d'azote, on introduit sous azote :

35 - éther isopropylique	640 ml
- acétone pure anhydre	12,8 ml

On stabilise la température entre 19° et 21°C.

On introduit 5 % en masse de la solution acétonique tout

en agitant à 350 tr/min.

Puis, tout en agitant à 350 tr/min, on amorce la cristallisation avec de la télichromycine micronisée 0,96 g mise en suspension par sonication dans :

5 éther isopropylique 3,2 ml

La cristallisation se développe immédiatement après amorçage.

On agite pendant 15 minutes à $20\pm1^\circ\text{C}$ puis refroidit la suspension à $-10\pm1^\circ\text{C}$ en 30 minutes.

10 On introduit le reste de la solution acétonique :
solution acétonique de télichromycine 157,2 g

On agite encore pendant 1 h à -10°C .

c) Isolement

On essore à fond et lave par clairçage à deux reprises
15 avec à chaque fois :

éther isopropylique 64 ml.

On sèche en étuve à 40°C sous vide. On tamise sur une grille de 500 μm .

On obtient 50,4 g d'agglomérats sphériques de
20 télichromycine.

Granulométrie

La taille des particules est déterminée par diffraction laser à l'aide d'un granulomètre modèle HELOS SYMPATEC®.

Les résultats obtenus sont les suivants :

25 10 % des particules ont un diamètre < 77 microns

50 % des particules ont un diamètre < 107 microns

90 % des particules ont un diamètre < 166 microns.

La figure 1 représente des agglomérats obtenus en opérant comme indiqué ci-dessus, l'échelle est

30 1 cm = 150 microns.

Application

Le produit de l'exemple a été utilisé pour préparer par coacervation simple ou par pulvérisation directe d'un polymère approprié des micro-capsules destinées à la

35 préparation de suspensions orales à préparer extemporanément.

Les suspensions préparées sont acceptées par les enfants et conservent une bonne cinétique de libération.

REVENDICATIONS

- 1) Agglomérats sphériques de téolithromycine.
- 2) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon la revendication 1, caractérisés en ce que la taille des particules est comprise entre 30 et 400 microns.
- 3) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon la revendication 2, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située entre 80 et 150 microns.
- 4) Agglomérats sphériques de téolithromycine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que la taille médiane des particules est située vers 100 microns.
- 5) Procédé de préparation d'agglomérats selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de téolithromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en téolithromycine qui cristallise progressivement.
- 6) Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on utilise une solution de téolithromycine dans l'acétone.
- 7) Procédé de préparation selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que la cristallisation a lieu dans un mélange acétone/éther isopropylique.
- 8) Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que la cristallisation est réalisée entre -5° et -15°C.
- 9) Application des agglomérats sphériques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'on entoure les agglomérats sphériques d'une couche de polymère pour obtenir la forme galénique recherchée.

10/049874

WO 01/14393

PCT/FR00/02393

1/1

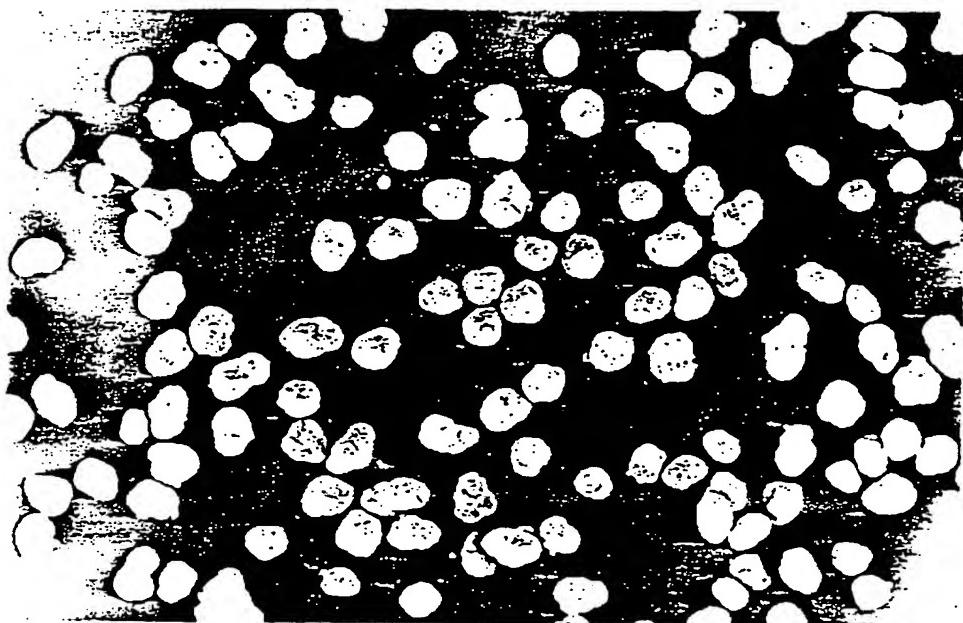


FIGURE 1

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
1 mars 2001 (01.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/14393 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷:
C07H 17/08, A61K 9/16, 9/50

(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean, Claude Aventis Pharma S.A.; Département des Brevets, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02393

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(22) Date de dépôt international: 28 août 2000 (28.08.2000)

(84) États désignés (*regional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Langue de dépôt: français

Publiée:

— *Avec rapport de recherche internationale.*

(26) Langue de publication: français

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 21 juin 2001

(30) Données relatives à la priorité:
99/10810 26 août 1999 (26.08.1999) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): AVEN-TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): GODARD, Jean-Yves [FR/FR]; 1A, place des Fêtes, F-93340 Le Raincy (FR). ROGNON, Valérie [FR/FR]; 5, rue des Fougères, F-93470 Coubron (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: SPHERICAL TELITHROMYCIN CLUSTERS, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF IN THE PREPARATION OF PHARMACEUTICAL FORMS

(54) Titre: AGGLOMERATS SPHERIQUES DE TELITHROMYCINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION DANS LA PREPARATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES

(57) Abstract: The invention relates to spherical telithromycin clusters and to a method for the production thereof characterized in that a telithromycin crystal suspension is prepared, said crystals are coated with a telithromycin insoluble phase which gradually crystallizes. The spherical telithromycin clusters are used in the preparation of micro-capsules.

(57) Abrégé: L'invention a pour objet les agglomérats sphériques de téli-thromycine. L'invention a pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on prépare une suspension de cristaux de téli-thromycine, puis enrobe ces cristaux d'une phase insoluble en téli-thromycine qui cristallise progressivement. Les agglomérats sphériques de l'invention trouvent leur application dans la préparation de micro-capsules.

WO 01/14393 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/FR 00/02393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07H17/08 A61K9/16 A61K9/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRAUL, A. ET AL: "HMR-3647, an antimicrobial ketolide" DRUGS FUTURE (1998), 23(6), 591-597, XP000909275 page 591 page 594, left-hand column	1,5,9
A	EP 0 680 967 A (ROUSSEL UCLAF) 8 November 1995 (1995-11-08) page 6, line 35 - line 57 claims 1,7	1,5,9
A	EP 0 130 160 A (UNIV OHIO STATE RES FOUND) 2 January 1985 (1985-01-02) claims 1,4	1,5,9

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 March 2001

Date of mailing of the international search report

23/03/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Held, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/FR 00/02393

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 539 (C-0782), 28 November 1990 (1990-11-28) & JP 02 227130 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 10 September 1990 (1990-09-10) abstract -----	5,9
A	GUILLAUME ET AL.: "Sperical crystallization of meprobamate" IL FARMACO, vol. 48, no. 4, 1993, pages 473-485, XP000906957 cited in the application page 473 -page 475 -----	5,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/FR 00/02393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0680967	A 08-11-1995	FR AP AT AU AU BG BR CA CN CN CZ DE DE DK ES FI WO HK HU IL JP JP JP LV LV MD NO NZ PL RO SI SK US US ZA	2719587 A 558 A 172203 T 684027 B 2449995 A 100951 A 9507700 A 2189271 A 1151746 A, B 1229082 A 9603214 A 69505296 D 69505296 T 680967 T 2122472 T 964395 A 9529929 A 1010732 A 75698 A 113245 A 2992540 B 8053489 A 11152296 A 11739 A 11739 B 1233 B 964654 A 285416 A 317071 A 113350 B 680967 T 140296 A 5635485 A 6100404 A 9503501 A	10-11-1995 07-11-1996 15-10-1998 27-11-1997 29-11-1995 29-08-1997 19-08-1997 09-11-1995 11-06-1997 22-09-1999 13-08-1997 19-11-1998 22-04-1999 23-06-1999 16-12-1998 31-10-1996 09-11-1995 19-05-2000 28-05-1997 30-11-1999 20-12-1999 27-02-1996 08-06-1999 20-04-1997 20-08-1997 31-05-1999 04-11-1996 27-07-1997 03-03-1997 30-06-1998 28-02-1999 08-04-1998 03-06-1997 08-08-2000 02-05-1996
EP 0130160	A 02-01-1985	AT AU AU CA CY DE DK ES ES FI GB HK HU IL JP JP KR NO NO NZ PH SG	31635 T 569534 B 3102684 A 1245631 A 1557 A 3468336 D 59185 A 533586 D 8603260 A 850712 A, B, 2151925 A 70590 A 35532 A 72104 A 4056659 B 60501594 T 9108364 B 850447 A 161715 B 208580 A 22911 A 55590 G	15-01-1988 04-02-1988 25-01-1985 29-11-1988 22-03-1991 11-02-1988 08-02-1985 16-12-1985 16-04-1986 21-02-1985 31-07-1985 14-09-1990 29-07-1985 31-03-1988 09-09-1992 26-09-1985 12-10-1991 06-02-1985 12-06-1989 12-11-1986 24-01-1989 07-09-1990

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0130160 A		WO 8500110 A US 4606939 A	17-01-1985 19-08-1986
JP 02227130 A	10-09-1990	NONE	